

Trasplament

NÚMERO 33 OCTUBRE 2006

**Actividad de donación
y trasplante de tejidos
en Cataluña 2005**

Pág. 2

9º Congreso de la SCT

Barcelona,
25-28 de febrero, 2007

Pág. 15

Jornada de biovigilancia

Barcelona,
28 de noviembre, 2006

Pág. 16

EDITORIAL

Avances esperanzadores

El éxito de los trasplantes depende de múltiples factores y algunos de los más importantes tienen que ver con el adecuado diagnóstico y tratamiento de las complicaciones clínicas. Clásicamente, las complicaciones se han clasificado en aquellas directamente relacionadas con la respuesta inmunológica del huésped contra el injerto (el rechazo agudo es el ejemplo paradigmático) y las que aparecen como consecuencia del exceso de inmunosupresión administrada para prevenir o tratar las anteriores (infecciones oportunistas, neoplasias, etc). En este número de *Butlletí de Trasplament* se presentan dos trabajos que claramente demuestran el progreso alcanzado en ambos frentes: rechazo agudo humoral y neoplasias postrasplante. Durante muchos años se ha venido afirmando que, una vez resuelto el problema del rechazo hiperagudo (mediado por anticuerpos preformados) con la utilización de la prueba cruzada, el tratamiento inmunosupresor utilizado en trasplante debe dirigirse a controlar la respuesta celular. No es de extrañar, pues, que los fármacos actualmente utilizados en trasplante sean muy eficaces en la prevención del rechazo agudo celular pero tengan escasa o nula efectividad frente a la respuesta humoral. Despejado el camino de la prevención y tratamiento del rechazo celular, se ha podido demostrar con claridad que una proporción no pequeña de pacientes experimentan un rechazo agudo mediado por anticuerpos. En el trabajo aquí publicado se exponen los avances en el diagnóstico y tratamiento del rechazo agudo humoral. La aplicación de estos conocimientos está cambiando radicalmente los protocolos diagnósticos en nuestros hospitales, incorporando la monitorización de anticuerpos anti-HLA postrasplante de forma rutinaria y la detección de la fracción C4d del complemento en las muestras de biopsia. En el terreno de las neoplasias postrasplante, ha habido un replanteamiento radical del manejo de los fármacos inmunosupresores a raíz de los últimos conocimientos que muestran el papel pronocogénico de los anticalcineurínicos y el efecto antitumoral de los inhibidores de mTOR. Conciliar el claro beneficio de los anticalcineurínicos en la prevención del rechazo agudo y en la mejoría de la supervivencia con su efecto potenciador de las neoplasias no resulta fácil. Tampoco es sencillo definir cuál es la mejor estrategia en la utilización de los mTOR, pero disponer de una familia de fármacos que combina una acción inmunosupresora potente y simultáneamente antineoplásica abre nuevas alternativas en la individualización de la terapia inmunosupresora para nuestros pacientes.

SUMARIO

TRASPLANTE DE TEJIDOS HUMANOS

Actividad de donación
y trasplante de tejidos
en Cataluña 2005.....2

TEMA A REVISIÓN

Rechazo agudo humoral
postrasplante.....5

Cáncer e inmunosupresión
en el trasplante renal9

RESULTADO BECAS FCT 2005

Interacción de calcineurina
con su inhibidor endógeno
calcipresina 1: análisis
estructural para el diseño
de nuevos fármacos13

Análisis de la variabilidad
genética del VHC
y su respuesta al tratamiento
antiviral antes y después
del trasplante hepático.....14

ACTUALIDAD

9º Congreso de la SCT:
programa científico.....5

OCATT

Jornada de biovigilancia16

6ª Jornada de coordinadores
hospitalarios de trasplantes.....16

Actividad de donación
y trasplante16

Actividad de donación y trasplante de tejidos en Cataluña 2005

La actividad de trasplantes de tejidos humanos en Cataluña ha vuelto a experimentar un aumento durante el año 2005, tanto en lo referente al número global de pacientes tratados como al de injertos utilizados.

En el año 2005, en Cataluña, se han trasplantado 2.918 pacientes con tejidos sólidos y cultivos celulares de origen humano, en los cuales se han utilizado 3.483 injertos. Los tejidos sólidos implantados (Tabla 1), proceden de donación alogénica después de ser procesados y preservados en frío por los bancos de tejidos, mientras que los cultivos celulares implantados son de procedencia autogénica, y utilizados por las especialidades relacionadas.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En lo referente al trasplante de progenitores hemopoéticos (TPH), el número de trasplantes realizados ha sido de 371, de los cuales 241 han sido trasplantes autogénicos y 130, alogénicos. De éstos, 93 proceden de donante emparentado y 37, de donante no emparentado (Figura 1). Del total de pacientes tratados con TPH, el 83% corresponde a trasplante de adultos, y sólo el 17% son infantiles (Figura 2). El índice pmp global de TPH de este año en Cataluña es de 53.

TEJIDO OSTEOTENDINOSO PRESERVADO EN FRÍO

En la donación de este tejido, se sigue manteniendo la tendencia observada en los últimos años, que no es otra que la disminución de la donación alogénica de vivo; este hecho también se está produciendo en todo el Estado español, aunque de forma más lenta. La disminución de este tipo de donación es una tendencia natural que se va produciendo a medida que los bancos de tejidos van adquiriendo una mayor eficiencia en su funcionamiento. A pesar de esta relativa disminución de la donación, que afecta al pmp global, la disponibilidad de tejido en

los bancos sigue siendo alta, dado el continuo incremento de la donación de tejidos procedentes de donantes multiorgánicos y de donantes cadáver (Figuras 3 y 4).

El número de pacientes tratados con tejido osteotendinoso preservado en frío ha sido de 1.441, en el tratamiento de los cuales se han utilizado 2.006 injertos, con una tasa de pacientes trasplantados de 289 pmp (Figura 5), mientras que la tasa media en el Estado español ha sido de 136,1 pmp. El

cultivo de condrocitos para su aplicación en trastornos condrales de la articulación de la rodilla sigue manteniendo una escasa utilización. La utilización de otros tipos de cultivos en las especialidades de cirugía ortopédica y traumatología y cirugía maxilofacial, como el aislamiento y cultivo de células madre procedentes de adipocitos, médula ósea expandida y plasma rico en plaquetas, preparados por los bancos de tejidos, se basa en su acción como factores enriquecedores para la formación de hueso y son aplicados en diversos procesos quirúrgicos. Los cultivos celulares y derivados biológicos utilizados en estas especialidades son de procedencia autogénica.

TEJIDO OSTEOTENDINOSO LIOFILIZADO

Algunos tipos de tejidos humanos han experimentado unos resultados de utilización mejores para determinadas especialidades quirúrgicas y patologías cuando se utilizan otros sistemas de procesamiento y preservación diferentes del frío, como en el caso del tejido óseo liofilizado. Otra de sus ventajas es la facilidad de conservación, ya que se puede mantener durante mucho tiempo envasado al vacío y a temperatura ambiente. La distribución de tejido óseo liofilizado, que se hace desde los bancos de tejidos de Cataluña hacia el resto del Estado, sigue incrementado cada año, al igual que su utilización. El número total de unidades distribuidas ha sido de 5.195, y de éstas, el 25,2% (1.310 unidades) han sido distribuidas e implantadas dentro de la propia Cataluña (Figura 6).

TRASPLANTE DE CÓRNEA Y TEJIDO OCULAR

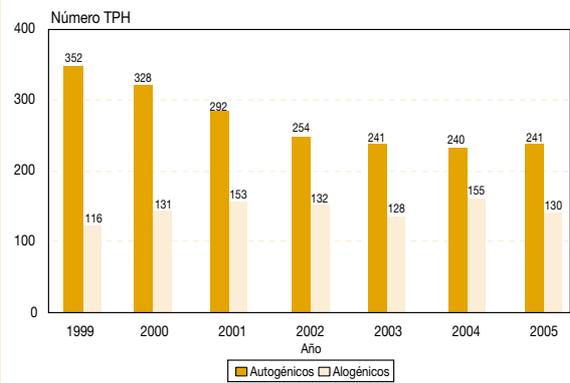
Este año, el número de pacientes tratados con trasplantes de córnea ha sido de 929, con una tasa pmp de 134, mientras que el pmp de todo el Estado español ha sido de 68,57 (Figura 7). El número de trasplantes de córnea se mantiene muy estable desde hace unos años y se ve poco afectado por el incremento experimentado en la generación de tejidos en los dos últimos años. De todas maneras, este incremento de la generación de tejido corneal que se ha observado ha comportado una disminución importante de la viabilidad del tejido obtenido (16% menos respecto al año 2003), por una parte, por un intento de obtener tejido corneal procedente de donantes añosos, y por otra parte, para satisfacer y respetar la voluntad de donación altruista que ejerce uno de nuestros bancos.

Pacientes tratados con tejidos sólidos **Tabla 1**
(1999-2005)

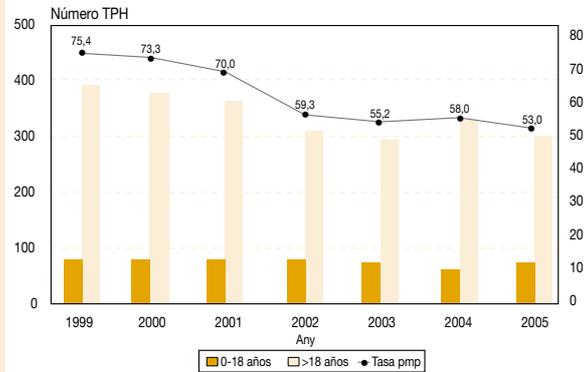
Tipo de tejido	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
T. osteotendinoso	889	992	1.049	1.240	1.312	1.286	1.441
Cult. de condrocitos	0	0	3	7	0	2*	3*
Cult.cel.COT/maxilo	0	0	0	0	0	28*	14*
V. cardiacas	23	21	25	23	17	36	54
Segm. arteriales	36	41	41	31	22	22	48
Piel y cultivos C*	8	16	26	12	19	10	17
Cult. cel. oftalmol.	0	0	0	0	0	45	109
Córnea	850	929	935	996	926	981	929
Mem. amniótica	0	0	70	159	159	265	320
Total	1.806	1.999	2.149	2.468	2.455	2.645	2.918

* Incluido en total de tejido osteotendinoso

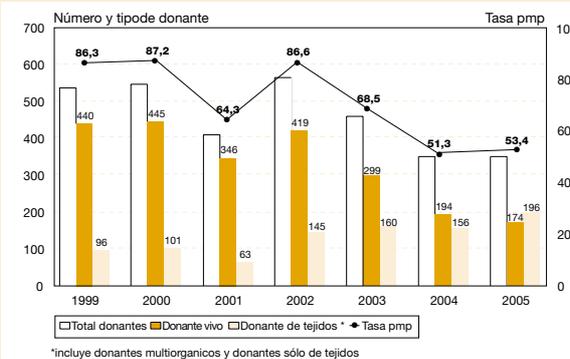
Tipo de TPH (1999-2005) Fig.1



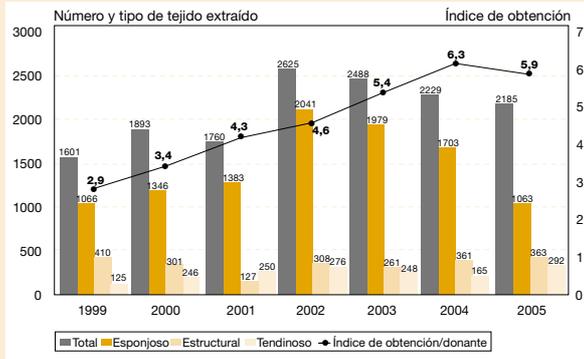
Número de TPH de adultos e infantiles y tasa pmp (1999-2005) Fig.2



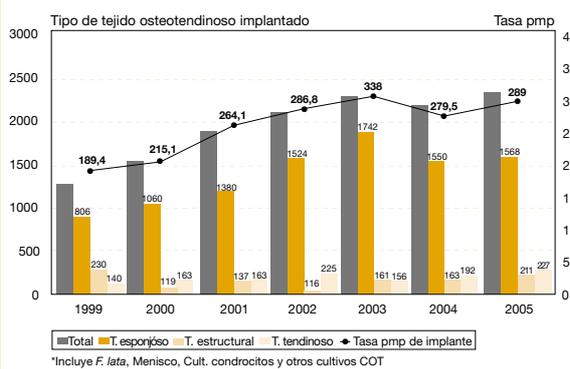
Donación de tejido osteotendinoso y tasa pmp (1999-2005) Fig.3



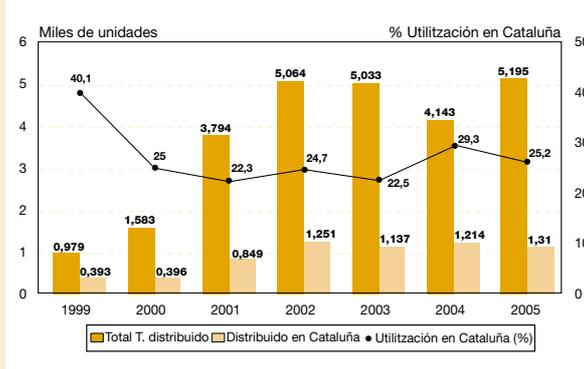
Obtención de tejido osteotendinoso e índice de obtención (1999-2005) Fig.4



Tipo de tejido osteotendinoso implantado (1999-2005) Fig.5



Distribución e implantación de tejido óseo liofilizado (1999-2005) Fig.6



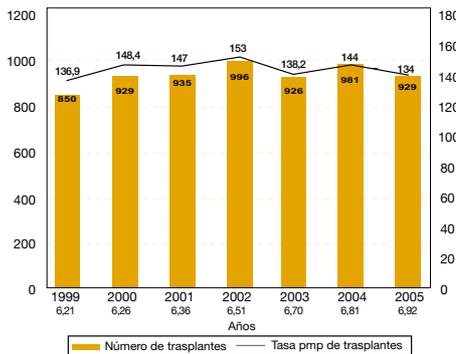
En el ámbito de la oftalmología, y más concretamente en el tratamiento del polo anterior del ojo, se siguen utilizando tanto los cultivos de limbo, que son de una gran utilidad para tratar problemas congénitos o adquiridos de insuficiencia límica, como la implantación de tejido esclerótico (ambos pueden ser de procedencia autóloga o alogénica). Los colirios utilizados son elaborados con suero autólogo. La utilización de membrana amniótica,

empleada para tratar patología de la cámara anterior del ojo, sigue aumentando, y este año se han tratado 320 pacientes. Otra de las utilidades de este tejido es la de servir de soporte de los cultivos de células limbares (Tabla 2).

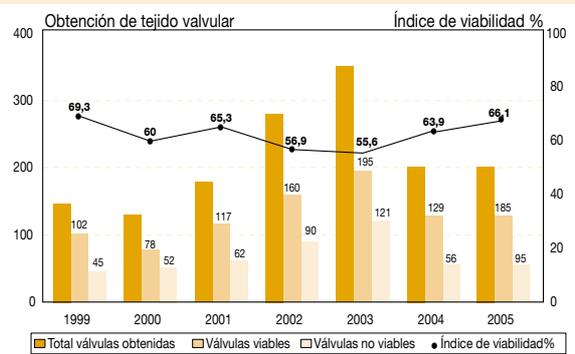
TRASPLANTE DE TEJIDO VASCULAR

La obtención de tejido vascular, tanto de válvulas cardíacas como de segmentos arteriales, ha experimentado un

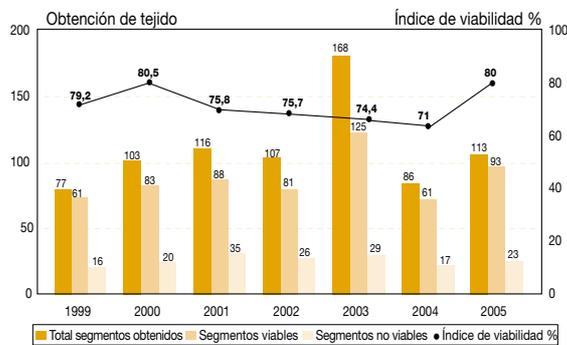
Número de trasplantes de córnea y tasa pmp (1999-2005) **Fig.7**



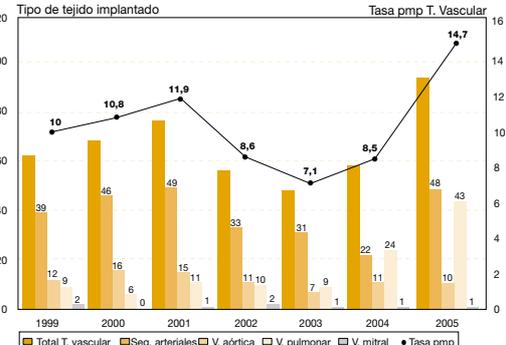
Obtención y viabilidad del tejido valvular (1999-2005) **Fig.8**



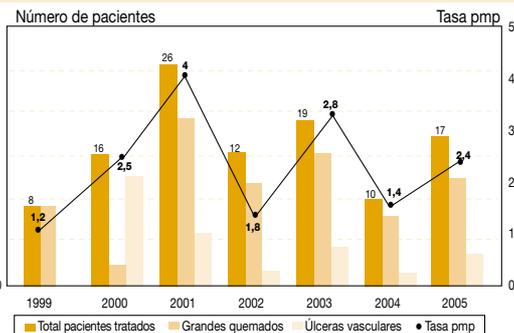
Obtención y viabilidad de los segmentos arteriales (1999-2005) **Fig.9**



Tipo de tejido vascular utilizado y tasa pmp (1999-2005) **Fig.10**



Pacientes tratados con piel y diagnósticos (1999-2005) **Fig.11**



Número y tipo de tejido ocular distribuido (2005) **Tabla 2**

	Tipo de tejido distribuido	En Cataluña	En el resto de CC.AA.
Trasplantes de córnea	1.098	929	169
Implante de M. amniótica	365	320	45
Implante de T. esclerótico	10	5	5
Cultivo de cel. límbicas	6	6	0
Colirios autólogos	93	93	0
Total	1.572	1.353	219

incremento del 28% en el caso de las válvulas y del 24% en el de los segmentos, al mismo tiempo que se observa una mejora del índice de viabilidad en ambos casos (Figuras 8 y 9). La implantación de tejido vascular, segmentos arteriales y válvulas cardíacas ha experimentado, este año, un importante incremento: la actividad realizada es un 43% superior a la realizada el año anterior. La implantación de tejido vascular realizada en Cataluña supone el 43% en el caso de las válvulas, y el 42% en el de los segmentos, del total de tejido vascular implantado en el Estado español. El pmp de implantación en Cataluña es del 14,7 (Figura 10).

OBTENCIÓN E IMPLANTACIÓN DE PIEL

La donación e implantación de piel se siguen manteniendo muy estables, al igual que las indicaciones para su utilización. La tasa pmp de implante ha sido de 2,4 en Cataluña en el año 2005, y el número de pacientes tratados supone el 44% del total de pacientes tratados en todo el Estado español (Figura 11).

.....
Maria Jesús Félix i Roser Deulofeu
 OCATT

El hecho de que el primer éxito clínico en el trasplante de órgano sólido (el trasplante renal realizado en 1954) se obtuviera siendo el donante y el receptor individuos genéticamente idénticos puso de manifiesto el importante papel que juegan en este campo las “diferencias antigénicas” responsables del rechazo del injerto. La experiencia clínica acumulada en trasplante renal demostró el papel patogénico que juegan los anticuerpos donante-específicos preexistentes en la supervivencia a corto plazo del injerto renal. Los anticuerpos preformados ocasionan un rechazo “hiperagudo” y, de forma prácticamente invariable, la pérdida del injerto. Los antígenos involucrados en este rechazo fueron identificados progresivamente como pertenecientes al sistema sanguíneo ABO —conocidos por los trabajos de Landsteiner en 1901— o bien al sistema mayor de histocompatibilidad —descubrimiento de Dausset, en 1952. El conocimiento de su relevancia clínica condicionó la organización de equipos multidisciplinarios en trasplante renal, que, además de asegurar la ausencia de anticuerpos en el momento del implante de un injerto renal, permitieron la monitorización inmunológica pretrasplante.

El trasplante renal se erigió, por tanto, desde sus inicios, en modelo de injerto sensible al daño humoral, pero todos los injertos de órgano sólido han demostrado, como mínimo, susceptibilidad al rechazo hiperagudo humoral mediado por hemaglutininas. Sin embargo, el papel negativo de los anticuerpos anti-HLA donante-específicos en estos otros trasplantes es todavía materia de estudio: si bien estos anticuerpos pueden condicionar la realización de trasplantes cardíacos o pancreáticos, no han sido habitualmente decisivos en el éxito de trasplantes hepáticos o pulmonares.

RECHAZO AGUDO HUMORAL EN TRASPLANTE RENAL

Algunos datos históricos. A pesar del período inicial de interés en el momento en que comenzaban a multiplicarse los programas de trasplante renal de cadáver, el efecto patogénico de los anticuerpos donante-específicos y el complemento no ha recibido mucha atención por parte de la comunidad trasplantadora hasta épocas recientes. La aplicación de la compatibilidad ABO y la indicación de obtener pruebas cruzadas “negativas” pretrasplante con los linfocitos del donante —para descartar la presencia de anticuerpos preformados frente a los antígenos HLA del donante— alejó la preocupación por el “rechazo hiperagudo”. Un rechazo que ocasionaba la pérdida inmediata de un injerto renal que mostraba

Rechazo agudo humoral postrasplante

El rechazo agudo humoral postrasplante es la principal causa de pérdida del injerto de un órgano sólido durante los primeros meses que siguen al trasplante, aunque, gracias a los tratamientos actuales, puede conseguirse una normalización de la supervivencia del injerto.

daño vascular severo junto con depósitos de complemento e infiltración por neutrófilos. Así, durante varias décadas, los intereses de los investigadores se centraron en el estudio del papel que juegan los linfocitos T en el rechazo agudo del injerto renal.

A principios de los años 90, P. Halloran y cols. hicieron renacer de nuevo el interés por la relevancia clínica que podía tener la aparición de anticuerpos donante-específicos, esta vez postrasplante renal. Este grupo estableció que el rechazo agudo asociado con el desarrollo de anticuerpos donante-específicos *de novo* era una entidad clínico-patológica diferenciada que conlleva un mal pronóstico. Describieron un tipo de rechazo agudo severo mediado por anticuerpos anti-HLA de clase I con biopsias que demostraban importante daño vascular, glomerulitis y una significati-

va presencia de neutrófilos en capilares peritubulares. En esta misma época, H. Feucht y cols. demostraban el valor pronóstico de la detección de depósitos de la fracción C4d del complemento en capilares peritubulares en biopsias de injertos renales de receptores con función retrasada o rechazo, especialmente si se trataba de pacientes de alto riesgo inmunológico. Propusieron que los depósitos de C4d podían evidenciar una reacción inmune humoral frente al endotelio del injerto renal indetectable de otra manera. Sin embargo, en estos estudios iniciales no incluyeron la detección de anticuerpos donante-específicos en los receptores de trasplante.

Otro paso importante en los años 90 fue la demostración realizada por el grupo del Massachussets General Hospital de Boston de la excelente correlación entre la presencia de depósitos difusos y brillantes de C4d en capilares peritubulares en las biopsias de injertos renales de receptores que desarrollaban anticuerpos anti-HLA donante-específicos (HLA de clase I y/o de clase II) en el momento del rechazo. Poco después, el grupo de Regele y cols. confirmó la especificidad de la presencia de C4d como marcador de lesión del injerto renal asociada a la presencia de anticuerpos anti-HLA en una larga serie de receptores con biopsias de los injertos renales.

Aproximadamente entre el 20% y el 30% de los episodios de rechazo agudo postrasplante renal presentan un componente humoral en la actualidad.

Definición. Los avances en el conocimiento del rechazo agudo humoral del injerto renal llevaron a los participantes de la Sexta Conferencia de Patología del Trasplante de Banff a estandarizar la evaluación de la detección de C4d en las biopsias de los injertos renales. Recomendaron la tinción sistemática de C4d en todas las biopsias de trasplante, dado el valor pronóstico que implica para la supervivencia de los injertos. Se establecieron, por tanto, para los clínicos unos criterios diagnósticos de rechazo humoral que incluyen: 1) evidencia clínica de disfunción del injerto renal, 2) evidencia serológica de la presencia de anticuerpos anti-HLA u otros anticuerpos donante específicos anti-endothelium, 3) evidencia morfológica de lesión del injerto renal, y 4) evidencia inmunopatológica de lesión mediada por anticuerpos, con la presencia de depósitos de C4d en capilares peritubulares.

Características clínicas. El análisis sistemático de los depósitos de C4d en las biopsias de injertos renales y su correlación con la detección de anticuerpos donante-específicos en el suero ha permitido estimar que la incidencia global de rechazo agudo humoral postrasplante renal oscila entre 2 y 10%. Aproximadamente entre el 20 y el 30% de los episodios de rechazo agudo postrasplante renal presentan un componente humoral en la actualidad. Dado que el rechazo agudo humoral suele presentarse como una disfunción severa del injerto, su diagnóstico precoz, así como su tratamiento adecuado, son esenciales para la supervivencia del mismo. El rechazo agudo humoral ocurre típicamente en el período inicial postrasplante renal. Inicialmente se identificaron tres formas de presentación clínica: 1) función retrasada del injerto, probablemente relacionada con la presencia de un nivel bajo de anticuerpos donante-específicos preformados y no detectados en el momento del trasplante, 2) rechazo agudo severo precoz (habitualmente rechazo agudo humoral puro), y 3) rechazo agudo clásico (con frecuencia una entidad mixta entre el rechazo agudo humoral y el rechazo agudo celular).

Hoy en día, sin embargo, se han diagnosticado episodios de rechazo agudo humoral en diversas situaciones clínicas y en diferentes momentos después del trasplante renal: episodios de rechazo relacionados con una mala adherencia al tratamiento inmunosupresor, con protocolos de inducción de tolerancia, con una minimización de la inmunosupresión o con rechazos subagudos más tardíos. Estos datos sugieren que el rechazo agudo humoral debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier episodio de disfunción aguda del injerto renal en cada una de las etapas del trasplante.

Algunos datos de interés diagnóstico. El rechazo agudo humoral es más frecuente en pacientes sensibilizados o en aquellos con trasplantes previos. La mayoría de los anticuerpos involucrados actúan frente a antígenos HLA, habitualmente de tipo IgG, sin poderse descartar el papel de las IgM. Sin embargo, diversos estudios sugieren que otros antígenos endoteliales no HLA pueden estar implicados en algunos episodios de rechazo agudo humoral. Por esta razón, la presencia de depósitos difusos de C4d en una biopsia precoz postrasplante renal, junto a la existencia de datos morfológicos de rechazo mediado por anticuerpos, incluso en ausencia de anticuerpos anti-HLA IgG en el suero correspondiente, puede constituir un diagnóstico de rechazo agudo humoral e implicar la necesidad de un tratamiento específico.

Para la detección de anticuerpos anti-HLA donante-específicos pueden emplearse técnicas basadas en la citotoxicidad mediada por complemento (detectan anticuerpos que producen citólisis) o en la citometría de flujo y el ELISA (estas dos últimas técnicas detectan anticuerpos que se fijan a antígenos, no necesariamente citotóxicos). Estas tres técnicas permiten hoy en día realizar pruebas cruzadas donante-específicas y estudiar la existencia de anticuerpos anti-HLA frente a un panel de antígenos representativos de la población general (PARA), si bien los resultados y su significado son en algunas ocasiones diferentes.

También existen diferentes alternativas para el estudio de los depósitos de C4d en las biopsias de los injertos. Tiene valor la detección de C4d difuso y brillante en capilares peritubulares por técnicas de inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos mono o policlonales

en muestras congeladas, o por inmunohistoquímica con anticuerpos policlonales (o monoclonales, según la experiencia aislada de un grupo de Las Palmas) en muestras parafinadas. La presencia de C4d en glomérulos es constante cuando se emplea la inmunofluorescencia, pero podría tener valor diagnóstico si se usa la inmunohistoquímica.

El rechazo agudo humoral debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier episodio de disfunción aguda del injerto renal.

RECHAZO AGUDO HUMORAL POSTRASPLANTE CARDÍACO

El rechazo agudo humoral puede ocurrir tras el trasplante de otros órganos sólidos, especialmente tras el trasplante cardíaco. Diversas publicaciones apoyan la validez de criterios similares a los expuestos previamente (disfunción, ADS y C4d en capilares) para el diagnóstico de episodios de rechazo mediados por anticuerpos postrasplante cardíaco.

Existe desde hace tiempo consenso sobre el valor predictivo negativo que implica la presencia de anticuerpos donante-específicos (prueba cruzada

positiva) o la sensibilización significativa pretrasplante para los receptores de un trasplante cardíaco. Por otro lado, ya en los años 80, varios estudios observaron que los pacientes que presentaban anticuerpos anti-HLA inespecíficos postrasplante cardíaco tenían una peor supervivencia. Algunos autores relacionaron la aparición de rechazos vasculares con la detección de inmunoglobulinas y complemento en la biopsia del injerto cardíaco por técnicas de inmunofluorescencia y la presencia de anticuerpos donante-específicos postrasplante. Un análisis reciente del grupo de Boston encontró una correlación excelente entre la presencia de C4d en capilares endomiocárdicos, macrófagos intravasculares y C3 y la aparición de anticuerpos donante-específicos *de novo* después del trasplante cardíaco: el 84% de los receptores de trasplante cardíaco con anticuerpos donante-específicos presentaban C4d en las biopsias del injerto, frente a un 12% de los pacientes sin anticuerpos donante-específicos. Existen también algunas publicaciones de casos clínicos sobre el tratamiento específico del rechazo agudo humoral postrasplante cardíaco.

Bajo la dirección de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, se estableció en 2004 una definición consensuada de rechazo agudo humoral postrasplante cardíaco de reciente publicación, similar a la existente en trasplante renal.

Por otro lado, existen datos que apoyan también el papel de los anticuerpos anti-HLA en la vasculopatía crónica, es decir el “rechazo crónico” del injerto cardíaco.

RECHAZO AGUDO HUMORAL TRAS EL TRASPLANTE DE OTROS ÓRGANOS

Algunos casos clínicos han ilustrado la aparición de episodios de rechazo agudo humoral del injerto pancreático o del injerto renal en trasplante reno-pancreático combinado o en trasplante reno-hepático. Sin embargo, los datos son más confusos en trasplante de pulmón o de hígado.

Trasplante pulmonar. En el contexto del rechazo agudo postrasplante pulmonar, la detección de depósitos de C4d se correlaciona con la evidencia clínica de rechazo y la presencia de datos histológicos de lesión humoral, pero existe controversia en cuanto a su asociación con la existencia de anticuerpos anti-HLA circulantes. A largo plazo, los depósitos de C4d en la pared bronquial se asocian a la existencia de bronquiolitis obliterante, que constituye el cuadro anatomo-patológico típico del rechazo crónico del trasplante pulmonar.

Trasplante hepático. Tradicionalmente, se ha considerado al receptor de trasplante hepático resistente al

daño humoral mediado por anticuerpos anti-HLA, aunque no al rechazo severo de un injerto ABO incompatible sin medidas profilácticas adecuadas (en individuos mayores de dos años). Sin embargo, publicaciones recientes han mostrado que títulos elevados de anticuerpos donante-específicos pueden asociarse a un rechazo agudo humoral, que se acompaña de la presencia de C4d en sinusoides y venas hepáticas en episodios de rechazo agudo; o que la presencia de C4d en capilares portales puede ayudar a distinguir el rechazo agudo de la recidiva de la hepatitis por virus C en los injertos hepáticos. Faltan estudios de series largas de receptores de trasplante hepático que aborden la correlación entre los depósitos de C4d y la presencia de anticuerpos donante-específicos.

TRATAMIENTO

Se han utilizado múltiples estrategias a lo largo de los años para el tratamiento del rechazo agudo vascular atribuido a mecanismos humorales de rechazo. Tras su caracterización e identificación como “rechazos humorales mediados por anticuerpos” en los años 90,

M. Pascual y cols., del grupo de Boston, propusieron una opción terapéutica que combinaba la conversión a tacrolimus y micofenolato mofetil, junto con la realización de recambios plasmáticos y la administración de dosis bajas de gammaglobulina policlonal. Varios artículos

han confirmado una aceptable eficacia de pautas similares, fundamentalmente en trasplante renal y cardíaco.

Esta alternativa terapéutica incluye lo que parecen los pilares básicos del tratamiento: 1) eliminar los mediadores de la lesión (anticuerpos y complemento, fundamentalmente), 2) evitar la producción y perpetuación de los mediadores, y 3) controlar la respuesta inmune humoral y celular.

Entre las medidas orientadas a eliminar los mediadores de la lesión se encuentran los recambios plasmáticos, que habitualmente se realizan sin infusión de plasma fresco congelado, con objeto de disminuir el título de anticuerpos y, asimismo, las proteínas del complemento. Diversos grupos han aplicado esta técnica o la inmunoadsorción, generalmente junto con la administración de ciclofosfamida, en enfermos hipersensibilizados pretrasplante, con algunos resultados positivos. Progresivamente se están acumulando experiencias que demuestran la eficacia del recambio plasmático o la inmunoadsorción en casos de rechazo agudo humoral.

También es necesario evitar el persistente estímulo de los linfocitos B y el rebote en la síntesis de anticuerpos. Tradicionalmente se ha empleado la ciclofosfamida con este objetivo, pero actualmente los micofenolatos presentan un perfil de seguridad y eficacia más atractivo, tanto en el control de la sín-

Recientemente se ha establecido una definición consensuada de rechazo agudo humoral postrasplante cardíaco, similar a la existente en trasplante renal.

PRONÓSTICO

Aunque algunos estudios han demostrado que, si se consigue revertir el daño debido al rechazo agudo humoral mediado por anticuerpos anti-HLA rápida y satisfactoriamente, la supervivencia del injerto a medio plazo puede ser comparable a la de los pacientes que no sufren este tipo de rechazo, existen experiencias que han demostrado la posibilidad de recidiva de este tipo de rechazo o bien que estos mecanismos de daño, inadecuadamente controlados, conduzcan a la cronicidad.

Además, diversos datos respaldan el papel de los mecanismos humorales en rechazo crónico del injerto renal con la detección de anticuerpos donante-específicos en suero o C4d en tejido renal en biopsias tardías de injertos normo o disfuncionantes. Se conocen referencias similares en trasplante pulmonar y cardíaco. Si bien el estudio de estos hallazgos en rechazo crónico es todavía insuficiente, la detección de anticuerpos anti-HLA (no donante-específicos), en grandes grupos de pacientes trasplantados, sugiere que la participación de los mecanismos humorales de lesión podría ser más frecuente en rechazo crónico que en rechazo agudo.

Hoy en día, por tanto, cualquier intervención que pretenda mejorar la supervivencia de los injertos de órgano sólido a corto y largo plazo debe considerar los mecanismos humorales de rechazo agudo y crónico.

tesis de anticuerpos como en el tratamiento del rechazo agudo. También la gammaglobulina policlonal tiene propiedades inmunomoduladoras, como bloqueo del sistema retículo-endotelial e inhibición del complemento y de la síntesis de anticuerpos. Los grupos que han empleado gammaglobulina policlonal como herramienta fundamental del tratamiento del rechazo agudo humoral utilizan dosis altas (1-2 g/kg), con buenos resultados. Pero cuando se combina este agente biológico con recambios plasmáticos, como coadyuvante para el control de anticuerpos y como profilaxis antimicrobiana, las dosis oscilan entre 100 y 200 mg/kg. Recientemente, se ha asociado al tratamiento el anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 (rituximab), dirigido contra un antígeno presente en la mayoría de los linfocitos B. Inicialmente se utilizó como terapia coadyuvante en protocolos de desensibilización pre-trasplante. También se ha utilizado como profilaxis de rechazo en trasplantes ABO incompatibles o con XM positivo pretrasplante. Escasas publicaciones han informado de su empleo en el tratamiento del rechazo agudo humoral con éxito, pero faltan ensayos clínicos controlados que justifiquen esta indicación. En el Hospital Clínic de Barcelona, se ha tratado a siete pacientes con rechazo agudo humoral (refractario al tratamiento con recambios plasmáticos) con rituximab (2-4 dosis), con resolución del rechazo.

Además, el control de los mecanismos de cualquier rechazo severo implica siempre una intensificación de la inmunosupresión, puesto que el rechazo supone un fracaso terapéutico en trasplante. En este sentido, el tacrolimus ha demostrado una mayor poten-

cia inmunosupresora que la ciclosporina, y una significativa eficacia en el tratamiento de rechazos agudos corticorresistentes o "rechazos vasculares". Además, algunos estudios han mostrado una menor producción de anticuerpos anti-HLA *de novo* en

receptores renales y cardíacos tratados con tacrolimus frente a ciclosporina.

Por otro lado, es importante valorar el daño mediado por células T presente en un porcentaje significativo de casos de rechazo agudo humoral. Este tipo de rechazo a menudo se presenta acompañando

a un rechazo agudo celular de mayor o menor severidad histológica, que puede precisar la adición de tratamiento antilinfocitario con anticuerpos.

Hemos tenido éxito en el tratamiento con rituximab de siete pacientes con rechazo agudo humoral refractarios al tratamiento con recambios plasmáticos.

.....
Marta Crespo Barrio
 Servicio de Nefrología
 Hospital del Mar, Barcelona

El trasplante renal se considera en la actualidad como la mejor alternativa terapéutica en la insuficiencia renal terminal, en parte gracias a las mejoras derivadas de la disponibilidad de inmunosupresores potentes y más específicos. Sin embargo, el cáncer postrasplante sigue constituyendo uno de los costes obligados del uso del tratamiento inmunosupresor crónico. La primera percepción de que el riesgo neoplásico podía aumentar en los pacientes trasplantados está en la actualidad sobradamente demostrada, dada la elevada incidencia de cáncer en estos pacientes y el claro incremento del riesgo de cáncer en comparación a la población general.

La incidencia de cáncer postrasplante tiene una clara relación con el tiempo de exposición al tratamiento inmunosupresor (Figura 1). Esta elevada incidencia conlleva un riesgo neoplásico de 2,7 a 13,7 veces mayor al de la población general, pero también sensiblemente superior al de los pacientes en lista de espera para trasplante renal. Por todo ello, el cáncer es en la actualidad uno de los mayores limitantes de la expectativa y calidad de vida del paciente portador de trasplante de órgano sólido.

INMUNOSUPRESIÓN Y CÁNCER

Una clara vinculación entre tratamiento inmunosupresor y cáncer es que la intensidad del primero determina el riesgo del segundo. Al menos un estudio prospectivo y aleatorizado y diversos estudios retrospectivos han demostrado que dosis mayores de ciclosporina (CSA) se correlacionan con incrementos en la incidencia de cáncer postrasplante. En otros casos, la utilización de regímenes inmunosupresores más potentes, y no sólo la variación de dosis de un único agente, comportan un aumento del riesgo de cáncer.

Otra constatación de este fenómeno es que los pacientes receptores de trasplante no renal, generalmente tratados con una inmunosupresión más potente que los trasplantados renales, presentan comparativamente a estos últimos un claro incremento del riesgo neoplásico. Como ejemplo, la incidencia acumulada de cáncer comunicada por el Registro internacional de trasplante cardíaco y pulmonar (ISHLT) es la más elevada de las publicadas por cualquier otro registro, aproximadamente el 35% a los 60 meses postrasplante (Figura 1).

Finalmente, hay que mencionar el hecho de que una inmunosupresión más potente se relaciona también con una mayor agresividad tumoral, en términos de un acelerado crecimiento y metástasis, y una menor supervivencia de los pacientes.

MECANISMOS IMPLICADOS

El riesgo aumentado de cáncer en el paciente trasplantado es debido a la convergencia de múltiples factores: 1) factores medioambientales y genéticos,

Cáncer e inmunosupresión en el trasplante renal

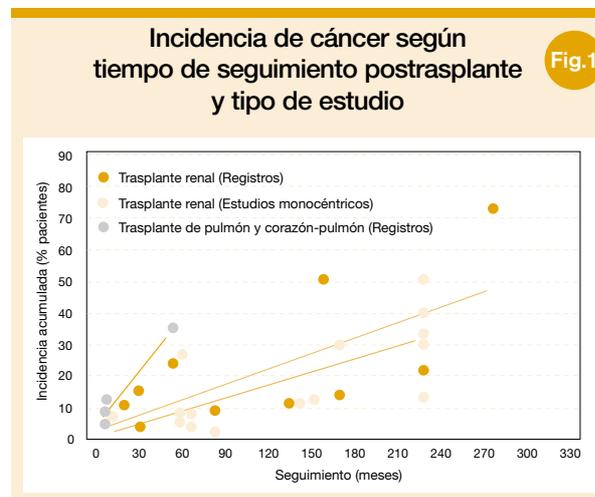
El cáncer *de novo*, claramente relacionado con el uso de inmunosupresores, limita los resultados del trasplante renal, de ahí la necesidad de diseñar estrategias de inmunosupresión más seguras en este aspecto.

comunes a la población general; 2) la acción de diversos oncovirus y la facilitación de la supervivencia de las clonas cancerosas, posibilitada por la depresión inmunológica; 3) y finalmente, los efectos prooncogénicos y antioncogénicos directos de los fármacos inmunosupresores.

Con respecto a estos últimos, los datos epidemiológicos revelan sólo de forma parcial la información necesaria para obtener conclusiones rigurosas en este campo. Los ensayos clínicos aleatorizados rara vez incluyen el número necesario de pacientes, o un seguimiento suficientemente prolongado, mientras que los registros rara vez poseen información detallada sobre los inmunosupresores utilizados y sus dosis a lo largo del tiempo. Frente a esto, existe un enorme y creciente volumen de datos experimentales acerca de los efectos oncogénicos directos de los fármacos inmunosupresores que podrían ser de enorme valor para esclarecer esta cuestión en el escenario clínico.

AGENTES BIOLÓGICOS

Como grupo, y excluyendo los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al receptor de IL-2 o CD25 (anti-CD25), los anticuerpos antilinfocitarios han demostrado aumentar el riesgo de cáncer, principalmente del tipo asociado a oncovirus. Sin embargo, pequeñas diferencias entre los distintos anticuerpos en el rango de actividad frente a los antígenos de superficie linfocitarios podrían ser relevantes. En este sentido, es muy llamativa la disminución de



riesgo neoplásico con la utilización de ATG-Fresenius, en comparación a otros agentes de este grupo, observada en algunos estudios y que deberá ser confirmada en el futuro. Tan sólo los anti-CD25 poseen el privilegio de haber demostrado su eficacia inmunosupresora reduciendo las tasas de rechazo agudo y, simultáneamente, carecer de forma consistente de evidencias que demuestren un incremento en el riesgo neoplásico asociado a su utilización.

GLUCOCORTICOIDES

Se cuenta con pocas evidencias epidemiológicas que permitan dilucidar su potencial oncogénico en el trasplante de órganos, pero no hay que olvidar que el uso de glucocorticoides (GC) en población no trasplantada y sin combinación con otros inmunosupresores sí se ha asociado a un riesgo incrementado de neoplasia, fundamentalmente cáncer cutáneo no melanoma (CCNM). Los datos experimentales sugieren que los GC serían capaces de inducir resistencia a la apoptosis de la célula tumoral en pacientes portadores de tumores sólidos. En conclusión, ya sea mediante la acción prooncogénica directa sobre la célula tumoral o bien mediante la facilitación del escape de la célula tumoral de la inmunovigilancia, los GC podrían contribuir de forma significativa al riesgo neoplásico de los pacientes trasplantados renales.

ANTIMETABOLITOS

Azatioprina (AZA) incrementa la actividad mutagénica del ADN por mecanismos dependientes e independientes de la radiación ultravioleta. De hecho, este último mecanismo podría ser un responsable fundamental del incremento, en pacientes trasplantados, de las tasas de leucemia mieloide aguda y de síndrome mielodisplásico, caracterizadas por la existencia de defectos de reparación del ADN, y cuyo riesgo de aparición se ha correlacionado estrechamente con las dosis de AZA.

Con respecto a micofenolato mofetil (MMF), sus efectos antiproliferativos son responsables también de cierta actividad antitumoral *in vitro* sobre diversas líneas celulares de cáncer. Sin embargo, los datos experimentales son conflictivos, habiendo sido relacionados también con incrementos de la invasividad tumoral, con un efecto mutagénico y, contrariamente, con fenómenos de inhibición de la diseminación tumoral. Además de todo ello, es especialmente relevante que el MMF posiblemente incrementa la actividad antiherpética de aciclovir y ganciclovir, lo cual podría ser de interés en la prevención de la enfermedad linfoproliferativa (ELP) inducida por el virus de Epstein-Barr (VEB). Desde un punto de vista clínico, MMF no ha sido asociado a un incremento de riesgo neoplásico respecto a AZA, e incluso su utilización podría asociarse a una ligera reducción en las tasas de ELP. Esta información es extremadamente importante, ya que, teniendo en cuenta que MMF ha demostrado una eficacia

inmunosupresora superior a AZA, su uso no se traduce en un incremento del cáncer postrasplante.

ANTICALCINEURÍNICOS

El efecto inmunosupresor de los anticalcineurínicos (AC), además de su capacidad de inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina, reside también en el incremento de producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Gracias al trabajo pionero de Hojo y cols. se sabe también que el TGF- β uno de los mediadores principales en la adquisición del fenotipo maligno por la célula expuesta a los AC. *In vivo*, este efecto es independiente del sistema inmunológico, y ha sido demostrado tanto para CSA como para tacrolimus (Tac). Sin embargo, la participación del TGF- β en la actividad oncogénica de los AC no se limita a sus efectos celulares, pues actúa inhibiendo la respuesta inmune del receptor, aumenta la secreción de matriz extracelular e incrementa la neoangiogénesis. Este último fenómeno, observado en animales tratados con CSA, ha sido relacionado con el aumento de la secreción no sólo de TGF- β , sino también por el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) asociado al tratamiento con este fármaco. Clínicamente no se evidencian grandes diferencias en el riesgo de cáncer asociado a CSA frente a Tac. Parece que la mayor potencia inmunosupresora de Tac podría asociarse a una mayor tasa de ELP, mientras que su menor potencial oncogénico reduce levemente el riesgo de tumores sólidos en comparación a CSA.

INHIBIDORES DE mTOR

Tras la introducción de los inhibidores de mTOR en el trasplante de órgano sólido, diversos estudios han intentado demostrar su posible papel dual como agentes inmunosupresores y antitumorales. Para este propósito, los trabajos experimentales *in vivo* han sido desarrollados con dosis que obtienen una inmunosupresión eficaz. En estas condiciones, sirolimus (SRL) induce no sólo la restricción del crecimiento tumoral, sino también la inhibición del proceso de metástasis. Es muy destacable además, que los efectos de la CSA a dosis inmunosupresoras en todos estos modelos son opuestos a los de SRL, promoviendo el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis. Llamativamente, los efectos deletéreos de la CSA, demostrados en estos modelos *in vivo* e *in vitro* fueron abolidos por la asociación con SRL.

Como valor añadido a estos efectos antitumorales directos, los inhibidores de mTOR interrumpen la vía de señalización que media los efectos nocivos a largo plazo de la luz ultravioleta B sobre la piel, tales como el envejecimiento prematuro y la carcinogénesis. Y por otra parte, SRL y everolimus (EVE) son capaces de inhibir profundamente *in vitro* e *in vivo* la proliferación, la progresión del ciclo celular y la supervivencia de clones celulares de linfomas

de células B asociados a VEB. De este modo, y tomando en conjunto todos estos datos, parece que SRL podría ser capaz de reducir la incidencia de dos de las más frecuentes neoplasias postrasplante, la ELP y el CCNM.

Los primeros datos clínicos obtenidos tras la introducción de SRL en el trasplante renal parecen confirmar, al menos en parte, las diferentes evidencias experimentales. Dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan regímenes basados en SRL frente a CSA, combinados con AZA o MMF y prednisona (Pdn) en trasplantados renales ($n = 216$), demostraron una incidencia de tumores *de novo* a los dos años de seguimiento del 0% en el grupo de SRL frente al 5% en el grupo de CSA. Otros dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados ($n = 1.295$) examinaron la combinación de CSA y SRL con esteroides frente a la combinación de CSA, Pdn, y AZA o placebo. A los dos años postrasplante, la incidencia de cáncer cutáneo en el grupo de SRL fue menor que en el grupo de CSA, esteroides y placebo. Sin embargo, la incidencia global de cáncer no fue significativamente diferente entre los dos grupos. Recientemente Campistol y cols. han publicado los resultados a cinco años de otro ensayo clínico aleatorizado y controlado ($n = 525$) en el que los pacientes inicialmente tratados con la combinación de CSA, SRL y Pdn fueron aleatorizados a tres meses postrasplante a permanecer en triple terapia o a la eliminación de CSA. Esta segunda estrategia redujo significativamente el riesgo relativo de cáncer cutáneo, a la vez que retrasó su aparición y redujo la incidencia de cáncer no cutáneo en comparación con los pacientes que permanecieron tratados con CSA. Finalmente, se conocen los resultados de un último ensayo aleatorizado y controlado, en este caso realizado sobre pacientes estables en tratamiento con AC, que fueron asignados a continuar en la terapia de mantenimiento inicial ($n = 275$) o convertidos a un régimen con SRL y libre de AC ($n = 555$). Los resultados a 18 meses de este estudio muestran una tasa global de neoplasia, de CCNM y de neoplasias no cutáneas (exceptuando la ELP), significativamente inferior en los pacientes convertidos a SRL, frente a aquellos que continuaron en tratamiento con AC. La interpretación de estos resultados, junto a la de los estudios retrospectivos realizados analizando los resultados obtenidos con inhibidores de mTOR, sugieren que existe un efecto gradual; es decir, que el riesgo neoplásico es menor en el tratamiento basado en inhibidores de mTOR sin AC que en los tratamientos combinados de ambos fármacos, y es muy inferior al de los regímenes basados en AC sin incluir inhibidores de mTOR.

El sarcoma de Kaposi (SK) es una rara variedad de cáncer que presenta una enorme elevación del riesgo en pacientes trasplantados respecto a la población general y cuya etiología está ligada al virus herpes VIII (VH8). El oncovirus VH8 utiliza la vía

de señalización mediada por VEGF en la génesis de esta neoplasia de carácter angioproliferativo. Esta particular característica supone una oportuna base racional para la utilización de inhibidores de mTOR en el SK. Nuestro grupo proporcionó la primera descripción de la regresión del SK postrasplante tras la conversión a SRL de dos pacientes trasplantados renales previamente expuestos a CSA. Este trabajo preliminar fue firmemente corroborado posteriormente por Stallone y cols. en 15 pacientes portadores de trasplante renal.

ESTRATEGIAS DE INMUNOSUPRESIÓN

En este terreno, los enormes avances producidos en el conocimiento del cáncer y sobre el perfil prooncogénico de los diferentes inmunosupresores abren múltiples cuestiones. Sin embargo, no se cuenta en la actualidad con datos clínicos suficientes para contestarlas de forma completa y rigurosa.

Prevención de la neoplasia *de novo* postrasplante.

Los resultados clínicos anteriormente mencionados sugieren que los regímenes inmunosupresores que contienen un inhibidor de mTOR poseen un riesgo neoplásico disminuido, que es aun menor si están libres de ACs. La decisión final sobre el tratamiento inmunosupresor de un determinado paciente debe ser sopesada teniendo en cuenta su perfil de riesgo inmunológico y, obviamente, el perfil de otros efectos secundarios de cada fármaco. No obstante, ciertos pacientes están sometidos a un riesgo excepcionalmente elevado de sufrir morbilidad o mortalidad relacionada con el desarrollo de cáncer *de novo* postrasplante y podrían beneficiarse de una inmunosupresión con menor riesgo neoplásico:

- Los pacientes con antecedentes de CCNM, que están sometidos a un riesgo elevado de sufrir nuevos cánceres cutáneos en el futuro. Dado que diversos ensayos aleatorizados demuestran que los inhibidores de mTOR se asocian a una clara reducción de la incidencia de este tipo específico de neoplasia, regímenes basados en inhibidores de mTOR podrían reducir significativamente la morbimortalidad en estos pacientes.
- Los segundos trasplantes en pacientes con antecedentes de ELP o SK en el trasplante previo, que están expuestos a una gran probabilidad de recurrencia tras la reintroducción del tratamiento inmunosupresor. Desafortunadamente, todavía se carece de evidencias clínicas que demuestren una reducción de la incidencia de ELP bajo tratamiento con inhibidores de mTOR y, junto a ello, algunos casos aislados demuestran la posibilidad del retrasplante sin recurrencia utilizando otros esquemas terapéuticos. Todo ello no permite formular una enérgica recomendación de los inhibidores de mTOR en este caso, aunque, en opinión del autor, la utilización de un régimen basado en la combinación de un inhibidor de mTOR y MMF, teniendo en cuenta que este último ha demostrado actividad antiher-

pética específica, sería la opción potencialmente más beneficiosa para estos pacientes. En el caso del SK, tampoco se cuenta con evidencias directas de una reducción de la incidencia de SK *de novo* con la utilización de inhibidores de mTOR, pero sí de su eficacia en la resolución del SK postrasplante, por lo que su utilización en el trasplante de pacientes con antecedentes de SK está suficientemente avalada.

- En general, los pacientes con antecedentes neoplásicos poseen un elevado riesgo de presentar un nuevo tumor. Las evidencias que demuestran la reducción del riesgo de cáncer de forma global, y de los tumores sólidos no cutáneos de forma específica, sostiene la recomendación de la utilización de los inhibidores de mTOR en estos pacientes.

Modificaciones del tratamiento inmunosupresor en el paciente trasplantado renal con neoplasia *de novo*. Sorprendentemente, existe un importante vacío de información en este terreno. En la actualidad, la única medida claramente recomendada es la reducción de la inmunosupresión en pacientes con SK o ELP *de novo*, mientras que el balance de riesgo/beneficio de esta medida es mucho más debatido en el caso de otros tumores sólidos. De todos modos, incluso en el caso del SK o la ELP, la reducción o parada de la inmunosupresión se asocia a un riesgo no despreciable de rechazo o pérdida del injerto, y además el SK habitualmente recurre cuando se reintroduce la inmunosupresión. Estrategias alternativas, basadas en los inhibidores de mTOR y retirada de otros fármacos, especialmente los AC, podrían alcanzar el equilibrio entre una inmunosupresión adecuada y el efecto antitumoral de estos agentes.

En el caso de la ELP, la utilidad de la conversión a inhibidores de mTOR como tratamiento coadyuvante de la quimioterapia convencional o el tratamiento específico frente al linfocito B mediante rituximab está sostenida únicamente por casos anecdóticos. Sin embargo, y como ha sido anteriormente descrito, la eficacia de la conversión a SRL con eliminación de AC en el SK cutáneo postrasplante está claramente establecida. Obviamente, este abordaje no entra en conflicto con el tratamiento convencional del SK, como la radioterapia o la escisión quirúrgica, cuando está indicado.

Los datos clínicos sobre SK visceral o cuadros cutáneos graves son muy escasos, pero recientemente Lebbe y cols. publicaron su experiencia con 14 casos de SK, incluyendo formas clínicas graves y/o afectación visceral. En tres pacientes se produjo la recidiva después de una respuesta inicial, y en tres más no hubo respuesta. Los autores sugirieron que los factores responsables de la ineficacia de la conversión a SRL podrían ser, por una parte, el largo período desde el debut del SK hasta la introducción de SRL y, por otra, la extensión y gravedad de las lesiones.

El CCNM se resuelve generalmente con el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, algunos pacientes sufren múltiples tumores y otros se ven afectados por cánceres de elevado riesgo de metástasis e incluso muerte. En estos pacientes, la reducción de la inmunosupresión es una medida aconsejada por el consenso internacional de expertos recientemente elaborado. Aun careciendo de evidencias directas, en opinión del autor, la conversión a SRL con eliminación de AC podría ser una estrategia alternativa que minimiza los riesgos de rechazo o pérdidas de injerto y podría disminuir la morbimortalidad asociada al CCNM. Varios estudios clínicos actualmente en curso deberán proporcionar soporte a esta afirmación.

En el caso de los tumores sólidos, el tratamiento oncológico convencional es la piedra angular de su manejo. No obstante deben ser tenidas en cuenta las evidencias ya mostradas de la más rápida progresión y mayor agresividad de estos tumores en la población trasplantada. Por ello, la reducción de la inmunosupresión es una medida apropiada en estos pacientes, aunque la ausencia de evidencias a favor de un claro beneficio en términos de supervivencia del paciente y los riesgos de rechazo o pérdida del injerto llevan a muchos clínicos a adoptar actitudes muy conservadoras. Sin embargo una reducción significativa de la inmunosupresión podría ser claramente beneficiosa, pudiendo revertir en una mejora de la eficacia del tratamiento oncológico indicado. En esta cuestión es necesario destacar, además, que la experiencia de muchos clínicos es que el paciente trasplantado portador de un tumor sólido es capaz de tolerar intensas reducciones del tratamiento inmunosupresor durante largos períodos sin aparente repercusión sobre el injerto, y esta constatación está avalada por diversos datos experimentales *in vivo*.

También deberían ser consideradas las evidencias experimentales de la eficacia de los inhibidores de mTOR en la reducción del crecimiento y metástasis del tumor. Los inhibidores de mTOR podrían por sí solos tener un efecto beneficioso en el pronóstico de los pacientes con un cáncer *de novo*. Además de permitir una retirada segura de otros inmunosupresores con un efecto prooncogénico demostrado, los inhibidores de mTOR parecen mostrar una acción sinérgica con otros agentes antineoplásicos. Aunque tomados conjuntamente estos datos sostienen el valor de los inhibidores de mTOR en el tratamiento de los tumores sólidos *de novo*, su indicación rigurosa en estos casos deberá esperar a los resultados de los diferentes ensayos clínicos actualmente en desarrollo.

.....
Alex Gutiérrez-Dalmau

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal,
Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona

La viabilidad del injerto en el trasplante de órganos sólo es posible si se controla la respuesta inmunológica. El descubrimiento de ciclosporina A (CsA) en los años 80 y más tarde de FK506, en los años 90, supuso una revolución en el campo del trasplante al reducir de forma considerable el riesgo de rechazo agudo. En la actualidad, los protocolos de inmunosupresión en la terapia postransplante son diversos, pero siempre suelen incluir un fármaco anticalcineurínico, dado que la calcineurina (Cn) es una molécula clave en la respuesta aloinmune específica. Estos fármacos actúan inhibiendo la actividad fosfatasa de Cn sobre todos sus sustratos, entre ellos, los miembros de la familia de factores de transcripción NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). La desfosforilación de los NFAT da lugar a su translocación al núcleo, donde induce, en cooperación con otros factores de transcripción, la activación transcripcional de diversos genes, incluidos los de las citoquinas que conducen a la activación de los linfocitos T. Tanto FK506 como CsA necesitan unirse a sus receptores intracelulares, las inmunofilinas FKBP12 y ciclofilina A respectivamente, para poder interactuar con Cn e inhibir su actividad enzimática. Al parecer, los graves efectos secundarios de estos fármacos se deben al secuestro de estas inmunofilinas, que impide a éstas ejercer su función fisiológica, así como a la inhibición total y ubicua de Cn.

Recientemente, se han descrito diversos inhibidores endógenos de Cn que regulan su actividad enzimática en condiciones fisiológicas. Tal es el caso de calcipresina 1 (CALP1), una proteína que interactúa directamente con Cn, sin necesidad de unirse a inmunofilinas intracelulares. Dicha unión conlleva el bloqueo de la translocación de los NFAT a núcleo como consecuencia de la inhibición de Cn.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La elucidación de los complejos mecanismos moleculares que regulan la actividad fosfatasa de Cn en condiciones fisiológicas puede proporcionarnos una herramienta de gran utilidad para el desarrollo de nuevos fármacos anticalcineurínicos más específicos y con menos efectos secundarios que FK506 y CsA. Con este fin, una línea de investigación de nuestro grupo se centra en el estudio de la capacidad inmunosupresora de las calcipresinas, y principalmente de CALP1.

MÉTODOS Y RESULTADOS

Para acotar al máximo la región aminoacídica de CALP1 que interactúa con Cn y que presenta capacidad inmunosupresora se clonaron diversas regiones de CALP1 en el vector de expresión procarriota pGEX que permite la expresión de estas secuencias como proteínas de fusión a GST y su rápida purificación mediante cromatografía de afinidad. A continuación, se realizaron

Interacción de calcineurina con su inhibidor endógeno calcipresina 1: análisis estructural para el diseño de nuevos fármacos

ensayos de tipo *pull down*, en que estas proteínas, GST-CALP1 nativa o mutantes, se pusieron en contacto con extractos celulares de diversas líneas celulares como fuente de Cn. Los complejos proteicos formados se purificaron e identificaron mediante análisis por transferencia de Western para determinar qué regiones aminoacídicas de CALP1 eran capaces de interactuar con Cn. Estas secuencias a su vez se clonaban en fragmentos más pequeños que eran analizados mediante esta misma metodología. De este modo, se determinó que existían dos secuencias de CALP1 de 13 aminoácidos que interactuaban con Cn. Para evaluar la capacidad inmunosupresora de estas secuencias se transfectaron células con una construcción que contenía el ADNc de NFAT-c2 y se determinó su localización celular mediante inmunolocalización. Al estimular las células con ionomicina y calcio, Cn se activa y los NFATs se desfosforilan y translocan al núcleo. Si se cotransfecta NFAT con una secuencia inhibidora de Cn, el NFAT debería permanecer en el citoplasma y no observarse fluorescencia en el núcleo. Al cotransfectar NFAT con los motivos de CALP1 capaces de unirse a Cn se determinó que ninguno de estos motivos era capaz de inhibir la actividad de Cn respecto a los NFATs. Un análisis exhaustivo de la secuencia aminoacídica mínima con capacidad inmunosupresora reveló que una secuencia de 21 aminoácidos que incluía uno de los motivos caracterizados de interacción de CALP1 con Cn era el responsable de dicha inhibición (motivo CIC).

CONCLUSIONES

- En CALP1 existen dos motivos, funcionalmente independientes, capaces de unirse a Cn.
- El motivo CIC es la secuencia aminoacídica mínima de CALP1 capaz de inhibir la actividad fosfatasa de Cn respecto a los NFATs. Esta secuencia utiliza uno de los motivos de interacción a Cn para anclarse a ella.
- El péptido CIC de CALP1 es una nueva herramienta para la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos anticalcineurínicos inmunosupresores.

.....
Anna Aubareda Rodríguez
 Institut de Recerca Oncològica
 Centre de Genètica Molecular
 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Análisis de la variabilidad genética del VHC y su respuesta al tratamiento antiviral antes y después del trasplante hepático

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye la principal causa de cirrosis y trasplante hepático (TH) en nuestro medio. La recurrencia de la hepatitis C tras el TH es prácticamente universal y de curso acelerado. Ante la gravedad de dicha enfermedad, desde hace algunos años, se intenta prevenir la reinfección del injerto hepático con tratamiento antiviral (interferón y ribavirina). Sin embargo la eficacia de dicho tratamiento en pacientes cirróticos es limitada y la negativización viral se mantiene tras el TH en tan sólo un 20% de los pacientes. En aquellos pacientes que presentan recurrencia de la infección en el injerto, tras el TH se plantea de nuevo el tratamiento antiviral. Los factores virológicos que determinan la respuesta al tratamiento antiviral no son bien conocidos. Por una parte, Enomoto y colaboradores describieron en pacientes respondedores al tratamiento la presencia de mutaciones en la región NS5a (concretamente, la región ISDR). Por otra parte, tras el TH se produce un cambio significativo en las poblaciones virales circulantes. Sin embargo, actualmente no existen estudios que hayan analizado si el patrón de respuesta al tratamiento antiviral tras el trasplante hepático es el mismo o se modifica.

HIPÓTESIS

Tras la implementación del tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis hepática en espera del TH, detectamos que en algunos casos se producía un cambio en el patrón de respuesta al tratamiento tras la realización del TH. Nuestra hipótesis a comprobar fue si estos cambios en la respuesta al tratamiento antiviral estaban relacionados con mutaciones en la región NS5a del VHC.

OBJETIVOS

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar la variabilidad genética del virus de la hepatitis C en la región NS5a (particularmente en las regiones denominadas ISDR, PKR-bd y V3) y si la presencia de mutaciones en dichas regiones se relacionaban con el tipo de respuesta al tratamiento antiviral antes y después del TH.

MÉTODOS

1. Entre agosto de 2000 y marzo de 2004 se incluyeron 15 pacientes que recibieron tratamiento antiviral antes y después del TH. Aunque las pautas de tratamiento antes (interferón alfa-2b 3 MU/día + RBV 800 mg/día) y después (Peg-interferón alfa-2b 100 mcg/semana + RBV 800 mg/día) del TH no fueron idénticas, diversos

estudios han demostrado que son pautas con farmacocinética y farmacodinamia comparables. Se definió respuesta al tratamiento (R) como reducción de 2 o más \log_{10} de la carga viral del VHC tras 12 semanas de tratamiento y el resto de situaciones se definieron como no respuesta (NR).

2. Se realizó amplificación de las regiones de NS5a (6742-7610 ISDR, PKR-bd y V3) en las muestras basales antes y después del TH mediante: retrotranscripción, amplificación, retrotranscripción a cADN y nested PCR.

3. Se realizó secuenciación de las regiones ISDR, PKR-bd y V3 y comparación entre sí antes y después del TH y un consenso (HCV-J) para determinar la presencia de mutaciones fijadas en dichas regiones.

4. El análisis estadístico se realizó mediante el test de Fisher para variables cualitativas, el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas independientes y el de Wilcoxon para dependientes. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS para Windows V.11.0.

RESULTADOS

El patrón de respuesta al tratamiento fue idéntico antes y después del TH en 10 pacientes (Grupo A: 67%) con siete pacientes R-R y tres pacientes NR-NR. Sorprendentemente, el patrón de respuesta se modificó en cinco pacientes (Grupo B: 33%) con dos pacientes NR antes del TH que se convirtieron en R y un paciente R que pasó a NR después del TH.

La fijación de mutaciones en la región NS5a se produjo preferentemente en pacientes del grupo B (100%) frente a pacientes del grupo A (40%).

Tras analizar las regiones ISDR, PKR-bd y V3 en los pacientes del grupo B, se observó que la aparición de mutaciones en la región ISDR se relacionaba de forma significativa ($p < 0,05$) con un cambio en el patrón de respuesta al tratamiento antiviral tras el TH.

CONCLUSIONES

- En una tercera parte de los pacientes con VHC que han realizado tratamiento antiviral antes y después del TH, el patrón de respuesta al tratamiento puede cambiar tras el trasplante.
- La aparición de sensibilidad al interferón se acompaña de fijación de mutaciones en la región NS5a (particularmente en la región ISDR).
- La posibilidad de cambio y aparición de sensibilidad al tratamiento antiviral tras el TH debe ser conocida e incorporarse en los esquemas terapéuticos habituales.

.....
José Antonio Carrión

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona

9º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament



Secretaría técnica y científica:

AOPC
9º Congreso de la SCT
Av. Drassanes 6-8, 19º
08001 Barcelona
Tél. 933 027 541
Fax 933 011 255

Web del Congreso:

Para disponer de información actualizada sobre el 9º Congreso, visite la web de la Fundació Catalana de Trasplantament: www.fctransplant.org

Sede:

CCIB (Centro de Convencions Internacional de Barcelona)
Rambla Prim 1-17 (Zona Forum) 08019 Barcelona

Programa científico

SESIONES PLENARIAS:

- Evaluación de los resultados en el trasplante de órganos
- Realidad de la tolerancia en el trasplante de órganos
- Biomarcadores: genómica, proteómica y metabólica
- Memorial Carles Margarit
- Trasplante de células cardíacas
- Inmunosupresión y trasplante hepático
- Aspectos críticos en el trasplante de páncreas
- Puentes al trasplante de órganos
- Nuevos aspectos de la monitorización de la inmunosupresión: papel de la farmacogenética y de la farmacodinamia
- Adaptación glomerular postrasplante renal

SESIONES DE ACTUALIZACIÓN:

- Superando la barrera humoral
- Efectos directos, indirectos y secuelas de las infecciones víricas en el trasplante de órganos
- Trasplante celular y de tejidos
- Controversias en hepatocarcinoma y trasplante hepático
- Consecuencias a largo plazo de la inmunosupresión crónica
- Inmunosupresores biológicos
- Nuevos avances en la técnica quirúrgica del trasplante hepático
- Trasplante pediátrico: tan lejos o tan cerca del adulto
- Novedades en la recidiva postrasplante hepático del VHC
- Bronquiolitis obliterante, la asignatura pendiente
- Donante en asistolia
- Obtención y preservación de órganos: cómo incrementar la seguridad y calidad de los órganos

Jornada de biovigilancia

La OCATT organiza una jornada de información y debate para dar a conocer la nueva legislación sobre células y tejidos de origen humano destinados a trasplante y con respecto a las obligaciones que se derivan de la misma. Uno de los mandatos de la nueva legislación es la instauración de un sistema de biovigilancia, que deberá aplicarse en

todos los procesos y procedimientos necesarios para obtener células y tejidos humanos viables para el trasplante. La jornada se realizará el día 28 de noviembre en la sala de actos del Departament de Salut y contará con la colaboración de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

6ª Jornada de coordinadores hospitalarios de trasplantes

Desde hace seis años, la OCATT lleva a cabo unas jornadas dirigidas a los coordinadores de todos los hospitales generadores y/o trasplantadores de órganos y tejidos en Cataluña. En estas jornadas se ponen al día y son objeto de discusión temas de interés para los coordinadores de trasplante.

Este año, las jornadas tienen lugar los días 9 y 10 de noviembre, en la ciudad de Tarragona y, además de realizar el análisis de la actividad de donación y trasplante en Cataluña durante el año 2006, se abordarán temas que hacen referencia al modelo organizativo, como los proyectos que la OCATT ha puesto en funcionamiento durante este año: el programa de donantes a corazón parado de Cataluña y el modelo de la coordinación territorial en Tarragona; además, se organizará una mesa redonda con el objetivo de rea-

lizar una revisión de las tareas del coordinador hospitalario de trasplantes, tanto en lo concerniente a los hospitales generadores y extractores de órganos y tejidos como a los que, además, tienen programas de trasplante.

Por otro lado, se abordarán temas científicos, como por ejemplo la transmisión de infecciones en los donantes, a partir del documento de consenso de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

Finalmente, se hablará de la biovigilancia en la nueva legislación de células y tejidos, así como del programa de garantía de calidad de la ONT en el proceso de donación, concretamente, de la situación actual en lo que se refiere a su implantación en los hospitales catalanes y de los aspectos prácticos que este programa implica para los coordinadores hospitalarios.

Comparación de la actividad de donación y trasplante 2004-2006 Datos acumulados interanualmente hasta setiembre

	Período 10/04-9/05 n %	Período 10/05-9/06 n %	Variación (%)
Negativas familiares ⁽¹⁾	77 19,6	56 17,7	-1,9
Negativas judiciales ⁽²⁾	5 11,4	2 5,7	-5,6
Donantes válidos	267	233	-12,7
Trasplantes			
Trasplantes renales	484	424	-12,4
Trasplantes hepáticos	221	218	-1,4
Trasplantes cardíacos	53	43	-18,9
Trasplantes pulmonares	29	35	20,7
Trasplantes pancreáticos	25	29	16,0

⁽¹⁾ El porcentaje está calculado sobre el total de entrevistas familiares realizadas en el período.

⁽²⁾ El porcentaje está calculado sobre el total de donantes judiciales del período.

Publicación periódica de la Organització Catalana de Trasplantaments y de la Societat Catalana de Trasplantament

DIRECCIÓN: Frederic Oppenheimer y Rosa Deulofeu

COMITÉ DE REDACCIÓN: María Jesús Félix, Frederic Oppenheimer y Rosa Deulofeu

SECRETARIA DE REDACCIÓN: Marga Sanromà

CONSEJO EDITORIAL: Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó, María Antonia Viedma i Jordi Vilardell

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓN: Pablo Stajnsznajder

REVISIÓN LINGÜÍSTICA: Àngels Gayetano

DISEÑO Y MAQUETACIÓN: Duodisseny

PRODUCCIÓN: Letramédica scp.
e-mail: 19515psh@comb.es

REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament
Avda. Diagonal, 407, 2º, 2ª
08008 Barcelona
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45
web: www.fctransplant.org

Patrocinado por la **Fundació Catalana de Trasplantament** con el soporte económico de **Astellas**. Se autoriza la reproducción citando la procedencia. Butlletí de Trasplantament no comparte necesariamente las opiniones que publica.

